

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 144.

Recherches sur le passage de la mère au fœtus de quelques arsenicaux et en particulier de l'Acétylarsan

Travail des Laboratoires
de Chimie analytique et hydrologie de la Faculté de Médecine et Pharmacie
et de Pharmacodynamie de la Société Chimique des Usines du Rhône

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Le 6 Novembre 1926

PAR

Henri ROUX

né le 30 Juin 1903 à Mornand (Loire)



VALENCE

Imprimerie CHARPIN & REYNE

13, Boulevard Bancel, 13

Téléphone 0-27

1926

Recherches sur le passage de la mère au fœtus
de quelques arsenicaux et en particulier
de l'Acétylarsan



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 111.

Recherches sur le passage de la mère au fœtus de quelques arsenicaux et en particulier de l'Acétylarsan

Travail des Laboratoires
de Chimie analytique et hydrologie de la Faculté de Médecine et Pharmacie
et de Pharmacodynamie de la Société Chimique des Usines du Rhône

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 6 Novembre 1926

PAR

Henri ROUX

né le 30 Juin 1903 à Mornand (Loire)



VALENCE

Imprimerie CHARPIN & REYNE

13, Boulevard Bancel, 13

Téléphone 0-27

1926

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen.....	M. J. LEPINE.
Assesseur.....	X.

Professeurs honoraires

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE A., ROQUE.

Professeurs

Cliniques médicales.....	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales.....	X.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	X.
Clinique néurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE J.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie.....	BRETIN.
Histologie.....	GUIART.
Physiologie.....	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique.....	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale.....	PATEL.
Hygiène.....	ARLOING F.
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie.....	COURMONT P.
	PIC.
	LEULIER.

Professeurs titulaires sans chaire

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — Urologie.....	GAYET.

Chargés de cours complémentaires

Anatomie topographique.....	MM. THEVENOT Léon.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale.....	TAERNIER.
Stomatologie.....	TELLIER.

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROCHAIX.	BONNET.	DUNET.
FROMENT.	CORDIER (V.).	RHENTER.	CHALIER André.
TRILLAT.	ROUBIER.	MAZEL.	CHALIER Joseph.
SARVONAT.	FAVRE.	SANTY.	NOEL.
FLORENCE G.			

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BARRAL, Président; SARVONAT, Assesseur.
MM. RHENTER et FLORENCE, agrégés.



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BARRAL

A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SARVONAT

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RHENTER

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. FLORENCE

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

Avant-Propos

Nous devons à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé Sarvonat l'idée de ce travail sur le passage de la mère au fœtus de certains composés arsenicaux organiques. Ce chapitre de l'étude de la perméabilité placentaire aux médicaments a fait l'objet de travaux peu nombreux. Aussi nous a-t-il paru intéressant d'étudier ce sujet qui pouvait donner à nos conclusions quelque intérêt thérapeutique.

M. le Professeur Barral a bien voulu nous accepter dans son laboratoire ; nous avons trouvé près de lui, au cours des manipulations une aide précieuse. Il nous a continuellement prodigué avec bienveillance ses conseils éclairés, tant du point théorique que pour l'essai et la mise en œuvre des techniques. Nous tenons à le remercier vivement et le prions de bien vouloir trouver dès le début de cette thèse le très respectueux hommage de nos sentiments de gratitude et de reconnaissance.

La partie physiologique de ce travail a été faite sous la direction de M. le Professeur Agrégé Sarvonat.

Il a bien voulu exécuter les interventions sur l'animal et nous prodiguer les conseils indispensables pour l'étude de cette question physiologique spéciale. Nos recherches ont été beaucoup facilitées par tous les renseignements, par toutes les notes bibliographiques qu'il nous a communiqués. Qu'il sache bien toute la reconnaissance que nous lui conserverons !

Notre ami, M. Dubost, Pharmacien, son collaborateur qui nous a aidé dans nos recherches peut être assuré de nos sentiments de gratitude et de vieille et cordiale camaraderie.

Nous prions aussi M. Rizard, Pharmacien-Chef de l'hôpital de l'Antiquaille, d'agréer nos remerciements pour les marques de sympathie qu'il nous a témoignées au cours de ce travail et pendant notre séjour hospitalier.

Nous remercions enfin la Direction de la Société Chimique des Usines du Rhône qui, fort obligeamment, a mis à notre disposition son laboratoire de pharmacodynamie et les produits que nous avons étudiés.

Introduction

A travers les divers âges de la thérapeutique, la médication arsenicale a connu une vogue très variable dont il nous faut résumer l'histoire avant de pouvoir étudier quelques-uns des dérivés organiques arsenicaux.

Les anciens ne connaissaient que les sulfures d'arsenic naturels ; rapidement on sut préparer l'anhydride arsénieux qui, au Moyen-âge, puis à la Renaissance, devint vite célèbre, à cause de l'importance prise par les poisons. Cependant divers essais furent faits pour un emploi médicamenteux de l'arsenic. L'utilisation d'abord de l'arsénite de potasse (Liquueur de Fowler), puis de l'arséniate de soude (Liquueur de Pearson) en même temps que celle de l'anhydride arsénieux (Liquueur de Boudin) eut un grand retentissement. Au moment même où Fowler essayait ses gouttes, Cadet de Gassicourt découvrait sa liqueur fumante, découverte qui va rester longtemps sans utilisation et est même bientôt complètement oubliée, mais qui plus tard doit être appelée à révo-

lutionner les connaissances sur l'arsenic. Boudin avait employé sa liqueur comme antipaludique ; mais déjà à cette époque on avait remarqué que l'arsenic avait une action spéciale dans la syphilis. Vers 1810, Bielt administrait l'arsenic dans les syphilis anciennes. Vers 1850, Hunt discute la valeur comparée de l'emploi de l'arsenic et du mercure dans les syphilis secondaires ; Ricord utilise la liqueur de Donovan (association d'iodure, d'arsenic et de mercure).

Pendant ce temps, l'huile fumante de Cadet, découverte au hasard d'une réaction empirique, est étudiée par Thénard, par Berzélius, par Bunsen ; celui-ci, oxydant l'oxyde de cacodyle que l'on en peut séparer, obtient l'acide cacodylique dont il montre le peu de toxicité. Rabuteau, en 1882, signale à nouveau l'innocuité relative de cet acide cacodylique et écrit pour la première fois que ce fait doit être dû à la façon dont l'arsenic est rivé au radical alcoolique dans cette molécule.

Ce sont les travaux d'Armand Gautier sur les cacodylates qui marquent le point de départ de la chimiothérapie arsenicale ; il en montre l'activité thérapeutique, la non toxicité et il prouve de façon péremptoire que l'arsenic est un constituant normal de l'organisme. Son élève Danlos, étudie l'utilisation thérapeutique de ces corps du point de vue clinique ; mais parce qu'ils ont certains inconvénients, tels que régurgitations alliées, A. Gautier d'abord seul, puis en collaboration avec Mouneyrat, prépare, puis emploie le sel de sodium de l'acide monométhylarsinique ou arrhénal. L'emploi théra-

peutique de ces dérivés arsénicaux aliphatiques prit assez vite un essor considérable et ils se révélèrent comme des stimulants généraux de l'organisme et de ses principales fonctions, des excitants de l'assimilation en facilitant l'hématose et la respiration.

Mais d'autre part, l'idée commence à se préciser d'une action plus spécifique dans la syphilis de l'arsenic engagé dans des molécules organiques comme l'arrhénal ou le cacodylate de soude. Dès 1900 A. Gautier signale les résultats obtenus par l'administration de ces deux médicaments dans les syphilis secondaires et tertiaires. En 1901, le D^r Brocq, à l'hôpital Saint-Louis constate cliniquement ces faits sur une grande étendue, faits bientôt confirmés par d'éminents spécialistes.

Faisons cependant remarquer que les arsenicaux étaient encore, presque toujours, associés à la médication hydrargyrique ; on les considérait comme un adjuvant, agissant comme reconstituant, par augmentation de la résistance de l'organisme et par renforcement de l'action spécifique du mercure.

Ce n'est qu'après la découverte, en 1903, par Schaudinn du *Treponema pallidum*, que l'on envisagea la possibilité d'une action parasiticide de l'arsenic. L'hypothèse de certaines analogies, entre le tréponème et les trypanosomes, entre la syphilis et la dourmine, fit étudier de plus près l'utilisation dans la syphilis des préparations arsénicales qui avaient donné de bons résultats dans les trypanosomiasés : « c'est pourquoi l'arsénothérapie de la syphilis a bénéficié de la chimiothérapie des trypanosomiasés ».

Le premier médicament essayé dans ces affections fut l'atoxyl. Celui-ci a été découvert en 1860, par Béchamp dans l'oxydation de l'aniline par l'acide arsinique ; mais il se trompa sur sa nature exacte et le prit pour « arsénanilide », qui par suite se prêterait peu à la préparation de nombreux dérivés ; aussi en abandonna-t-il l'étude.

Après 40 ans d'oubli, Landsberger, sans dévoiler la vraie formule du corps et encore moins son identité avec le produit de Béchamp, le mit dans le commerce sous le nom d'atoxyl ; il le présentait comme une panacée ; aussi fut-il essayé dans le traitement de nombreuses affections. Il en résulta une constatation intéressante : sa toxicité quarante fois moindre que celle de l'anhydride arsénieux. Fourneau établit l'identité de cet atoxyl et du corps découvert par Béchamp. Divers chercheurs employèrent l'atoxyl dans le traitement des trypanosomiasés ; Uhlenhut l'essaya comme antisiphilitique ; en 1907, Salmon le présentait comme un spécifique. Malheureusement des accidents oculaires graves, allant quelquefois jusqu'à la cécité absolue, empêchèrent l'extension de son emploi. La question reprit un essor considérable le jour où Ehrlich et Bertheim purent reconnaître la véritable nature de l'atoxyl. Ils montrèrent que c'est l'acide anilarsinique, tout à fait comparable à l'acide sulfanilique et possédant par conséquent une fonction aminée libre et une fonction arsinique fixée directement sur le noyau. Fourneau a bien su mettre en évidence l'influence capitale de cette découverte sur le développement de la chimio-

thérapie : alors qu'un corps véritablement constitué comme une arsénanilide aurait une inertie chimique manifeste, le fait qu'il y a dans l'atoxyl une fonction aminée libre rend sa molécule capable de se prêter à de multiples modifications. Non seulement la question avait rebondi, mais le champ des investigations était ainsi largement ouvert.

Essayons de schématiser les idées multiples qui à ce moment occupaient le monde scientifique et qui ont seules permis par cristallisation autour d'un même sujet (actions thérapeutiques contre les trypanosomiasés) d'arriver à ces découvertes sensationnelles des molécules arsénicales aromatiques : arsénos, acides arsiniques, etc. La chimiothérapie n'a pris son grand essor qu'après l'acquisition de certains faits expérimentaux que Fourneau a magistralement mis en lumière et que l'on peut résumer ainsi :

1° Les maladies à protozoaires ne produisent pas d'anticorps ; donc la voie sérothérapique est à abandonner d'office ;

2° On a pu créer des races de protozoaires, « protozoaires de laboratoire », d'une évolution régulière, d'une transmission facile aux petits animaux et d'une virulence constante ;

3° Roux et Metchnikoff réalisent la transmission de la syphilis humaine au singe et la création de la syphilis expérimentale chez le lapin ;

4° Les acquisitions d'Ehrlich au sujet des connaissances sur la répartition dans l'organisme des matières colorantes injectées dans les veines montrent l'existence de certains tropismes : certaines matiè-

res colorantes du groupe de la benzidine, entre autre le trypanblau et le trypanroth sont par exemple fortement parasitropes tout en étant très peu organotropes.

Les explorateurs africains, en raison de l'état d'anémie des animaux atteints de trypanosomiasés, avaient utilisé les arsénites dans le traitement du surra, de la nagana (Lingard et Bruce). Laveran et Mesnil firent, de l'arsénite de sodium, la première étude systématique : ils constatèrent, qu'avec ce corps, la dose toxique est tellement voisine de la dose curative que ce médicament est dangereux, n'amenant pas de guérison durable. C'était donc la condamnation de l'arsenic sous forme minérale.

Pendant que Ehrlich et Shiga, Bayer et Hata, Nicolle et Mesnil essayaient les matières colorantes du groupe de la benzidine — trypanroth et trypanblau, — d'autres chercheurs explorèrent la voie des arsénicaux aromatiques dont l'atoxyl avait été le premier. Les recherches de Michaëlis (1882) sur les dérivés aromatiques de l'arsenic l'amènèrent à découvrir les arsénoïques. Ceux-ci sont étudiés ensuite par plusieurs auteurs, particulièrement Ehrlich en Allemagne et Mouneyrat en France. Tous les médicaments auxquels on a recours à ce moment dans la lutte antisyphilitique peuvent se classer en deux groupes :

1° Les arsénos :

Dioxydiaminoarsenobenzène ou 606 ;

Dioxydiaminoarsenobenzène méthylène sulfoxylate de soude ou 914, etc.

2° Les acides arsiniques :

Acide aminophénylarsinique ;

Arsacétine (dérivé acétyle de cet acide) ;

Acide oxyaminophénylarsinique ou 189 ;

Acide oxyacétylaminophénylarsinique ou
190, etc.

Mouneyrat avait créé l'hectine en cherchant à fixer sur les molécules organiques certains des « groupements d'élimination » que l'organisme utilise naturellement pour sa défense contre les intoxications ; la sulfonation étant un des plus courants, il fit le dérivé benzosulfoné de l'atoxyl, dérivé dont le sel de sodium a constitué l'hectine et le sel de mercure l'hectargyre. Les essais de thérapeutique spécifique (Mouneyrat et Balzer, 1909) montrèrent vite que l'apparition de l'hectine constituait un grand progrès, car elle est beaucoup moins toxique que l'atoxyl tout en étant assez active.

Les arsénoïques, facilement maniables, facilement supportés en injection intra-veineuse, ont donné des succès incontestables dans le traitement de la syphilis. Ehrlich avait conclu de ses recherches qu'ils sont seuls pratiquement utilisables ; les acides arsiniques, à l'état de sels neutres, inactifs sur le parasite « in vitro » n'agiraient donc vraisemblablement « in vivo » que par leur combinaison avec la matière organique et seulement après réduction en arsénoïque ou oxyde d'arsine. Il réussit d'abord à créer des molécules résultant de la réduction des dérivés arsénicaux et il obtint ainsi des produits remarquablement plus actifs que l'atoxyl et qui furent le point de départ

de toutes les recherches ultérieures de ses collaborateurs. Comme les oxydes d'arsine sont pratiquement inutilisables on a adopté les arsénoïques plus maniables et facilement supportés en injection intra-veineuse. Mais Ehrlich voyait moins juste lorsqu'il voulait consacrer la supériorité des dérivés à arsenic trivalent sur les produits où ce métalloïde a ses cinq valences satisfaites.

Ainsi M. Fourneau a pu montrer expérimentalement que ces affirmations reposaient sur des bases fragiles, l'expérimentation d'Ehrlich à ce sujet ayant été trop réduite : les accidents nerveux observés par lui avec les acides arsiniques auraient bien pu être dus à des impuretés. Fourneau a montré que les acides arsiniques et leurs dérivés pouvaient trouver dans la chimiothérapie des protozoaires et tout particulièrement dans celle de la syphilis de très heureuses applications, d'autant plus que ces corps présentent de gros avantages sur les arsénos : obtention facile à l'état de pureté, cristallisation, composition chimique définie qu'il est possible de déterminer par l'analyse, contrôle par conséquent infiniment plus facile que celui des arsénoïques dont la préparation reste très délicate et la pureté illusoire, enfin possibilité d'administration par voie sous-cutanée. Aussi M. Fourneau a-t-il eu raison, lorsqu'il lui a paru difficile de rejeter définitivement les acides arsiniques. Il a été le premier à montrer que, contrairement à ce qu'on pourrait penser, les dérivés arsénoïques n'agissent pas toujours beaucoup mieux que les acides correspondants, cela dépend des infections à protozoaires

considérées. Ses recherches avec M. et M^{me} Tréfouel, Navarro Martin et Levaditi, amenèrent la découverte du 189, sel de sodium de l'acide aminophénylarsinique ; celui-ci est éminemment altérable, les solutions aqueuses noircissent presque immédiatement et deviennent toxiques : tout cela fut supprimé par acétylation de la fonction amine, on a alors un acide dont le dérivé sodique est parfaitement stable et très actif. C'est de ce 190 que les laboratoires des Usines du Rhône sont partis pour préparer un dérivé des plus importants : l'acétylarsan qui est le sel de diéthylamine de l'acide précédent.

Et si avant 1914, l'étude des arsénoïques faite sous l'influence d'Ehrlich permit de découvrir encore le Luargol de Danyz, le Galyl de Mouneyrat, le Sulfarsenol de Lehnoff, depuis 1920 c'est l'étude du groupe des acides arsiniques qui retient plutôt les pharmacodynamistes. Aux Etats-Unis, Shamberg, Say Frank, Kolmer, en France Fourneau et ses élèves ont apporté une énorme contribution à l'étude de cette question.

En résumé, la première période dans l'histoire des dérivés organiques de l'arsenic commence en 1760 avec Cadet de Gassicourt, Thénard, Berzélius et Bunsen qui étudient les dérivés aliphatiques. La deuxième période s'ouvre environ 100 ans après avec Béchamp et Michaëlis par la découverte des dérivés aromatiques. La troisième période enfin commence en 1907 par la découverte de la constitution de l'atoxyl par Ehrlich et Bertheim.

Etude chimique des dérivés aromatiques de l'arsenic

Ce sont principalement les travaux de La Coste et Michaëlis, effectués de 1880 à 1890, qui ont établi les types des corps arsénicaux aromatiques. Nous avons rappelé déjà que l'on peut les diviser en deux grands groupes chimiques : acides arsiniques à arsenic pentavalent et arsénoïques ou arsénos à arsenic trivalent. Nous rappellerons d'ailleurs plus loin la théorie de Karrer disant que dans les corps à arsenic trivalent, cet arsenic y est en réalité pentavalent, deux des valences étant « en puissance ».

Comme presque toujours en chimiothérapie, on a montré l'influence des fonctions diverses greffées sur le noyau benzénique : la méthylation d'une fonction aminée rend la molécule nettement « dysthérapeutique » ; l'accumulation de plusieurs fonctions aminées sur le même noyau donne à ce corps une action neurotrophe très marquée, l'introduction de la fonction phénol augmente beaucoup le pouvoir thérapeutique, l'acétylation d'une fonction aminée diminue considérablement la toxicité du dérivé primitif. On

a mis de même en évidence l'influence des positions relatives des fonctions sur le noyau. Ainsi, parmi les trois acides aminophénylarsiniques, l'ortho est beaucoup plus toxique que le para qui est l'atoxyl.

Nous résumerons simplement les faits essentiels intéressant les dérivés qui se sont fait une place en thérapeutique.

Etude des dérivés à arsenic pentavalent.

1° ACIDES AMINOPHÉNYLARSINIQUES.

A. — *Atoxyl*. — C'est le sel de sodium de l'acide paraaminophénylarsinique. C'est un corps cristallisé, blanc, pulvérulent doué d'une saveur fraîche, fort soluble dans l'eau. Il a été inscrit au supplément du Codex de 1925 sous le nom d'Anilarsinate de sodium avec Atoxyl comme synonyme ; il n'est plus guère employé pour le traitement de la syphilis, mais reste, malgré les accidents graves et particulièrement oculaires qu'il peut provoquer, le médicament le plus actif de la maladie du sommeil.

B. — *Arsacétine*. — C'est le dérivé acétylé de l'atoxyl ; la toxicité de ce dernier est ainsi diminuée par ce blocage de la fonction amine ; cependant l'arsacétine n'est plus employée.

C. — *Hectine*. — Nous avons rappelé dans le précédent chapitre comment Mouneyrat avait diminué la toxicité du même atoxyl par benzènesulfonation

obtenant ainsi l'acide phénylsulfonylaminophénylarsinique dont le sel de soude est l'hectine.

D. — *Hectargyre*. — C'est une combinaison de mercure avec l'hectine, disent certains auteurs, ou plus exactement le sel de mercure du précédent acide parabenzènesulfonylaminophénylarsinique.

E. — *Acide phénylglycinarsinique*. — Obtenu par chauffage de l'atoxyl avec l'acide monochloracétique. L'acide phénylglycinarsinique n'est plus employé en thérapeutique mais il sert à la préparation de l'arsénophénylglycine que nous retrouverons parmi les arsénoïques.

F. — *Tryparsamide*. — C'est l'amide correspondant de cet acide phénylglycinarsinique à l'état de sel de sodium.

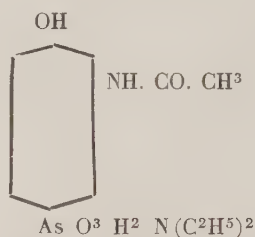
2° ACIDES OXYAMINOPHÉNYLARSINIQUES.

A côté de ces acides aminophénylarsiniques nous n'aurons à étudier que les acides oxyaminophénylarsiniques ; les acides oxyphényl et nitrophénylarsiniques n'ont point donné de dérivé intéressant la médecine, mais ils sont cependant utiles à la synthèse des arsénos.

Les acides oxyaminophénylarsiniques sont des acides phénylarsiniques sur lesquels on a groupé une fonction phénol : OH et une fonction amine : NH². Ils sont très parasitocides ; malheureusement ils coagulent les albuminoïdes. Un seul a

intéressé beaucoup la thérapeutique : l'acide 4 oxy, 3 amino phénylarsinique. Son sel de sodium est le 189 de Fourneau et Tréfouel et le sel de sodium de son dérivé acétylé, moins toxique, beaucoup plus stable, riche en arsenic, facilement maniable est le 190 de Fourneau.

Le laboratoire des Usines du Rhône, partant également de l'acide oxyaminophénylarsinique ou 189, s'est adressé à son dérivé acétylé ou 190 pour en faire un sel facilement soluble (le sel de sodium l'étant peu, celui de potassium étant toxique chez l'animal). Il a préparé le sel d'une base organique : la diéthylamine et l'« Acétylarsan » est ce paraoxy-métraacétyl aminophénylarsinate de diéthylamine.



Ce sel donne à 25 % des solutions neutres, très stables, incolores, pouvant être stérilisées.

Etude des dérivés à arsenic trivalent

(ou groupe arsénoïque, comprenant les arsénos et les oxydes d'arsines)

D'une façon générale ces dérivés sont obtenus à partir des acides arsiniques ou de leur dérivé par réduction au moyen d'un réducteur convenablement choisi : la fonction acide arsinique donne alors successivement :

1° une fonction oxyde d'arsine ;

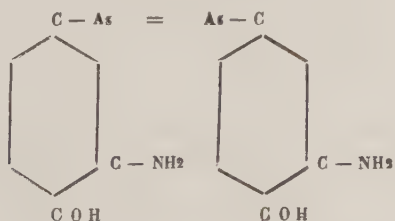
2° une fonction arséno ;

3° puis enfin une fonction arsine,

suivant le réducteur employé et le degré de réduction obtenu.

Les plus utilisés d'entre eux en thérapeutique sont les dérivés à fonction arséno ; ce sont d'ailleurs parmi les dérivés de réduction des acides arsiniques les plus faciles à préparer.

QUELQUES GÉNÉRALITÉS SUR LES ARSÉNOS.— Un acide arsinique traité par un réducteur, l'hydrosulfite de soude, par exemple, donne l'arséno correspondant, les deux atomes d'arsenic se soudant par une double liaison. Mais cette méthode ne donne que des arsénos symétriques, puisque ce sont deux restes identiques qui se soudent. On peut obtenir des arsénos dyssymétriques en faisant réagir par exemple un oxyde d'arsine à fonction phénol sur une arsine à fonction amine. Seuls, d'ailleurs, les arsénos symétriques ont été utilisés en thérapeutique. Les travaux d'Ehrlich ont montré que les arsénos les plus actifs sont ceux qui ont sur chaque noyau benzénique un groupement phénol et un groupement amine en position méta et para par rapport à la fonction arsinique. Un arséno aura donc pour formule :



Ce corps est la base du 606 d'Ehrlich, son sel chlorhydrique est le salvarsan ou arsénobenzène.

Méthodes de préparation des arsénos.

Elles se divisent en deux grands groupes.

I. — Les premières permettent d'obtenir les acides arsiniques ; elles sont au nombre de trois principales :

1° Action de l'acide arsénique sur les bases aromatiques, telles que l'aniline, cette réaction a d'ailleurs servi à Béchamp pour préparer le premier dérivé aromatique connu de l'arsenic : l'acide anilarsinique ou atoxyl.

2° Action de l'acide arsénique sur les phénols et sur les diphénols, en particulier, la résorcine ; on obtient ainsi avec facilité les acides arsiniques correspondants.

3° Action de l'anhydride arsénieux, soit en solution acide, soit en solution alcaline, sur les diazoïques les plus variés ; certains catalyseurs facilitant la réaction ; c'est là la méthode de Barth.

Des acides arsiniques ainsi obtenus on passera aux arsénos par réduction. On sait que la réduction de la fonction acide arsinique donne successivement : une fonction oxyde d'arsine, une fonction arséno et une fonction arsine. On peut obtenir le passage direct de l'acide arsinique à l'arséno en employant un réducteur convenablement choisi : le

réducteur de choix pour cet usage est l'hydrosulfite de soude.

II. — D'autres méthodes donnent directement des dérivés de l'arsenic trivalent.³ Les principales utilisent l'action du chlorure d'arsenic sur les dérivés aryls mercuriels ; ce sont là les méthodes de Michaëlis, de Røeder. D'autres, excellentes, utilisent les organomagnésiens de Grignard mais elles sont d'un emploi peu étendu. On obtient ainsi surtout des chlorures d'arylsarsines, c'est-à-dire des corps à arsenic trivalent d'où on passera facilement aux arsénos par oxydation (par ex. par l'eau oxygénée en présence d'un alcali). Par ces méthodes on a donc obtenu directement les arsénos et on pourra au besoin en préparer les acides arsiniques par une oxydation plus complètement poussée.

Caractères des Arsénobenzènes.

Ils sont toujours colorés en jaune, insolubles dans l'eau, solubles dans les acides par leur fonction amine en donnant des sels très solubles dans l'eau et solubles par leur fonction phénol dans les alcalis en donnant des phénates. Ils sont très oxydables à l'air en donnant des produits d'oxydation très toxiques. Ils se combinent avec le glucose pour donner des glucosides ; enfin il sont tout comme les amines et précisément par leur fonction amine — diazotables, par action du nitrite de soude et d'un acide minéral : le diazoïque formé donne avec les phénols en solu-

tion alcaline des azoïques à fort pouvoir colorant qui permettent de les caractériser.

Les principaux arsénobenzènes employés ont été :

1° Le 606 d'Ehrlich ou chlorydrate de dioxydiaminoarsénobenzène (arsénobenzol français, arsphe-namine, tréparsan) et le salvarsan natrium, ou base du 606 combinée à la soude et donnant des solutions neutres ;

2° L'Eparséno ou préparation 132 de Pomaret : c'est la base du 606 solubilisée par un solvant organique neutre très probablement à base de glucose ;

3° Le Glucoside de la base du 606, rendu stable en solution par la présence d'un excès de glucose ; il a été préparé par Aubry et Dormoy. A l'analyse on l'a trouvé constitué par un diglucoside où la molécule de l'arséno a fixé deux restes de glucose toujours par les deux fonctions amine ;

4° L'Arsénophénylglycine dont le sel de sodium est neutre et directement injectable ; c'est un des meilleurs médicaments des trypanosomiasés ;

5° L'Osarçan est le dérivé formique de cette arsénophénylglycine. Préparé par Laveran et Mesnil, pour être plus stable que cette dernière, il a donné des résultats encore supérieurs ;

6° Les Novarsénobenzènes ayant pour but de donner des sels neutres, solides et directement injectables et dont le type est le néosalvarsan d'Ehrlich. Celui-ci l'a préparé en partant de cette idée théorique : chercher à fixer sur le 606 acide faible (phénol) et base faible (amine), une *chaîne acide fort* suscepti-

ble de donner des sels neutres et en même temps stabilisante, c'est-à-dire réductrice, susceptible de retarder l'oxydation du produit : d'où son nom de néosalvarsan ou 914 ou chlorydrate de dioxy 44' diamino 33' arsénobenzène monométhylène sulfoxylate de soude ; les néoarsphénamines sont les néoarsénobenzènes des Américains ;

7° Le Sulfarsénol en serait légèrement différent quoique très proche parent : la chaîne monométhylène sulfoxylate de soude $\text{CH}^2\text{O SO Na}$ est remplacée par la chaîne monométhylène sulfite de soude $\text{CH}^2\text{O SO}^2 \text{Na}$; le produit est soluble dans l'eau, mais la solution a une réaction acide ;

8° Le Galyd de Mouneyrat résultant de la fixation d'une chaîne phosphinique sur la base du 606. Comme tous les arsénos il constitue une poudre jaune citron, soluble dans l'eau en donnant une solution neutre, directement injectable ; il est altérable à l'air comme les autres arsénos ;

9° Le Ludyl de Mouneyrat, combinaison d'arsénobenzol avec l'acide métabenzène disulfonique ;

10° Arsalyte ou bisdiméthyltetraaminoarsénobenzène.

Dérivés métalliques des arsénos et novarsénos.

Ces derniers produits dont il nous reste à parler sont peu utilisés en France, mais leur emploi se répand à l'étranger principalement en Allemagne. Les composés arsénoïques ont une affinité résiduelle considérable. Ehrlich examinant l'action du salvarsan

sur certains sels métalliques a découvert toute une série de nouveaux composés dans lesquels il y a entre des sels métalliques et des arsénos une combinaison si intime que le métal y est totalement dissimulé à ses réactifs ordinaires ; il a préparé des dérivés argentiques du 606 et du 914 qui, quoique contenant moins d'arsenic que ces derniers, ont un pouvoir spirillicide nettement plus énergique. Ces derniers complexes ont été étudiés surtout par Karrer et il a pu, avec d'autres chimistes, établir deux hypothèses pour expliquer leur constitution chimique.

1° La fonction arséno contient un arsenic trivalent mais presque pentavalent ayant alors deux valences « en puissance » ou résiduelles, valences résiduelles qui lui permettraient de fixer la molécule du sel métallique.

2° C'est la fonction aminée qui entre en jeu. En réalité, il semble bien que ces deux réactions se produisent dans des conditions différentes selon la nature de l'arséno. On n'est pas encore bien renseigné sur la composition de ces dérivés, mais il semble que l'on peut prévoir de riches possibilités dans ce domaine.

En France, Danyz, de l'Institut Pasteur de Paris, a préparé le Luargol en combinant le salvarsan avec le bromure d'argent et l'oxyde d'antimoine.

Caractères et composition des novarsénobenzènes.

Ce sont des poudres microcristallines, variant du jaune citron au jaune orange, solubles dans l'eau en donnant une solution d'une belle couleur jaune d'or. Ces solutions aqueuses sont neutres (exception faite pour celle de sulfarsénol qui est acide). Chaput a signalé au sujet des réactions de ces corps les observations suivantes : « tous, sauf le sulfarsénol, étant déclarés être le dioxydiaminoarsénobenzol méthylène sulfoxylate de soude, devraient se comporter de la même façon avec les mêmes réactifs. Cependant on observe des différences de coloration ou de précipitation sous l'action des mêmes réactifs ce qui prouve que la combinaison n'est pas exactement la même. Ils précipitent de leurs solutions aqueuses par les acides dilués en laissant déposer l'acide sulfoxylé ; la soude y produit une coloration jaune, le perchlorure de fer une coloration rouge, l'eau oxygénée, une coloration variant du brun rouge au jaune, la diazoréaction une teinte allant du rouge franc au rouge brunâtre. La réaction de Denigès y produit des colorations diverses ».

Du point de vue de leur composition chimique et de leur teneur en azote et arsenic, les analyses ont montré que tous les novarsénos sont des mélanges de produits monosubstitués et de produits bisubstitués, c'est-à-dire de dérivés à deux chaînes latérales et de dérivés non arséno organiques ou même inorganiques. Ces produits autres que l'arséno peuvent exister dans les proportions variant de 3 à 11%.

Analyse des arsénos.

Elle est compliquée, délicate et souvent contradictoire. Signalons la fort importante contribution de MM. Leulier et Fouillouze au dosage des arsénos par minéralisation au perhydrol.

Toxicité des arsénobenzènes.

Elle est parfois très grande. A quoi est-elle due ? On ne le sait pas exactement. Peut-être peuvent-ils contenir des dérivés non organiques tels que des arsénites ? (c'est ce que Fourneau avait pensé pour expliquer la toxicité des acides arsiniques constatée par Ehrlich). Ehrlich avait attribué la toxicité des arsénos à la présence d'arsénoxyde, dérivé à arsenic trivalent vingt fois plus toxique que l'arséno (Cousin a donné une méthode de dosage de l'arsénoxyde dans les arsénobenzènes et Myttenaëre en a publié une autre pour les novarsénos). Mais pour Pomaret et Janselme leur toxicité serait due à des phénomènes physiques, précipités proteinoarsiniques produisant des phénomènes de choc et très différents selon l'état d'acidité du sérum sanguin : ce qui pourrait expliquer les iodosyncrasies individuelles. Enfin la toxicité peut et doit bien probablement être en grande partie attribuable à tous ces corps différents que nous avons vu pouvoir exister dans les arsénos dans des proportions allant jusqu'à 11 %.

Passage des médicaments par la voie placentaire

Lorsqu'on étudie la physiologie du placenta, on s'aperçoit que sa fonction est double : d'une part il isole l'organisme maternel de l'organisme fœtal, empêchant la résorption par la mère du produit de la conception et mettant une barrière à l'intoxication possible de la mère (des travaux nombreux mettent les convulsions éclamptiques sur le compte d'une perméabilité anormale du placenta pour les albumines fœtales) ; d'autre part, il permet les échanges entre les deux organismes : c'est par lui que le fœtus respire, se nourrit et excrète la plus grande partie de ses déchets. De nombreuses études ont été faites sur ces échanges, les unes très délicates concernant les éléments qui existent normalement chez le fœtus et chez la mère, d'autres plus faciles concernant le passage de substances introduites dans un but expérimental ou thérapeutique, plus faciles parce qu'on a alors pu s'adresser à des substances facilement caractérisables par l'analyse chimique.

D'après Preyer, les premières recherches sur le

passage à travers le placenta auraient été faites en 1817, par Mayer ; celui-ci recherchait la localisation d'un mélange d'indigo et de teinture de safran qu'il avait injecté dans la trachée d'une lapine pleine, mais Porak conseille de négliger les indications de Mayer, de même que celles de Magendie, disant qu'elles n'ont peut-être pas toutes la rigueur que nous devons demander aujourd'hui à de semblables recherches. Aussi est-ce à Flourens qu'il faut rapporter l'honneur des premières expériences concluantes et l'indication nette de leur importance. Notons cependant que Schaunstein et Spaeth en 1818 avaient pu caractériser au terme de la grossesse une fois dans le méconium, une autre fois dans le méconium et l'eau de l'amnios de l'iodure de potassium qu'ils avaient administré à des femmes syphilitiques enceintes. Cependant ils ne purent pas caractériser dans les mêmes conditions le passage du mercure, passage qui cependant a été constaté depuis. En 1860, Flourens présenta à l'Académie des Sciences les os de cinq fœtus provenant d'une truie qui avait été soumise pendant les quarante derniers jours de la gestation à un régime mêlé de garance. Les os de ces fœtus étaient devenus rouges et chose remarquable, signale Flourens, rouges d'une manière beaucoup plus complète et plus uniforme que lorsque le fœtus étant né est soumis dès qu'il peut manger au régime de la garance, « tant la perméabilité des tissus de l'embryon est facilement préparée à la perméabilité du sang de la mère ». Du reste, il note qu'il n'y a rigoureusement que les os et les dents qui soient devenus

rouges. Aucun autre organe n'a été coloré, pas même les cartilages, pas même le périoste des os.

L'année suivante, Flourens, revient sur ses observations, il les confirme et en conclut que le placenta est l'organe unique des échanges matériels fœtaux.

En 1872, puis en 1878, Gusserow a publié deux mémoires importants sur les échanges entre la mère et le fœtus. Ils ont été le point de départ d'un nombre considérable de travaux au point de vue de la physiologie, de la pathologie et de la thérapeutique. Chacun de ces divers points a été étudié par différents auteurs, ces travaux aboutissant souvent à des conclusions nettement contradictoires. Ce sont d'abord les recherches de Davaine, de Strauss et de Chamberland sur la transmission des germes à travers le placenta ; puis celles de Porak (1878) sur le passage des médicaments et leur élimination par les urines du nouveau-né. Les recherches de ces derniers auteurs sont confirmées par Dastre, dans sa thèse de la Faculté des Sciences, en 1878. Citons encore, les expériences de Fehling, de Plottier, de Constantin Paul et de Clouet ; ces deux derniers s'occupent plus particulièrement de la question au point de vue toxicologique ; leurs recherches ont d'ailleurs été confirmées en partie par Philippeaux, en 1879. Enfin, Porak, en 1894, a repris ces expériences et suivi, en particulier, le passage à travers le placenta de l'arsenic, du cuivre, du plomb, du mercure, du phosphore, de l'atropine et de l'alizarine.

De toutes ces recherches et de quantité d'autres citées par Vignes on peut conclure que toutes les

substances « ne sont pas aptes à traverser l'ectoderme placentaire. Jamais les particules solides des matières insolubles ne traversent. On tend à admettre qu'aucun colloïde ne peut aussi traverser le placenta. Ce qui passe ce sont les molécules des cristalloïdes ou plus exactement, étant donné l'état de dilution, les ions ». Comment s'effectue ce passage ? Deux théories, l'une vitaliste pour laquelle les villosités du chorion modifient les molécules maternelles pour les transmettre aux fœtus, l'autre mécaniste d'après laquelle le placenta est un filtre, se sont partagé et se partagent encore l'opinion des physiologistes.

D'après la théorie vitaliste, le placenta serait comparable à un organe glandulaire et l'épithélium du chorion jouerait un rôle spécifique en procédant à des phénomènes de remaniement et d'élaboration des molécules. D'après la théorie mécaniste, la paroi placentaire serait une membrane passive, semi perméable, obéissant aux lois de l'osmose et de la diffusion. La théorie vitaliste gagna de nombreux adhérents après que diverses recherches eurent montré la présence d'enzymes dans le placenta. Ces enzymes lypolytiques, diastasiques, protéolytiques, n'ont jamais été démontrées comme agents actifs des échanges placentaires. D'après Slemons, ces enzymes ont surtout à jouer un rôle dans les processus vitaux des cellules qui les renferment. Pour Edels-tein et Ylpo, la transmission placentaire ne peut s'expliquer uniquement par les lois de la diffusion et de l'osmose, puisque la concentration du sodium et du potassium est plus élevée dans le sang du fœtus

que dans celui de la mère. Une somme énorme de données expérimentales s'est accumulée en faveur de la théorie mécaniste et celle-ci est actuellement la plus répandue. Le développement du fœtus montre évidemment que les échanges d'oxygène et d'aliments d'une part et ceux des produits de déchet d'autre part, peuvent s'effectuer simultanément en sens inverse. Plusieurs auteurs ont montré expérimentalement que l'oxygène et l'anhydride carbonique traversent facilement le placenta, du point où leur concentration est la plus élevée vers celui où elle est la plus faible. Zweifel et Nicloux ont fait la même observation en ce qui concerne le chloroforme et l'éther. Nicloux, étudiant aussi la diffusion de l'alcool vit après ingestion d'alcool par la mère, celui-ci apparaît et augmenter dans le sang maternel, puis apparaît et augmenter dans le sang du fœtus, proportionnellement au temps et ceci jusqu'à équilibre. Pour Slémons, de nombreux éléments chimiques contenus dans les plasmas maternel et fœtal sont sensiblement à la même concentration dans les deux milieux ; ces éléments sont constitués par des molécules simples, telles que des acides aminés, sucres, sels, etc. La surface des villosités placentaires constitue une vaste membrane qui sépare les deux sangs. Ces deux milieux se modifiant sans cesse, des échanges s'établissent au travers de la membrane, qui tendent à rétablir l'équilibre osmotique constamment rompu. Le courant osmotique est provoqué par la richesse en eau et par conséquent la pauvreté en substances extractives des tissus fœtaux sans cesse

en voie de multiplication. « Un fœtus de deux mois contient plus d'eau que n'en contiendrait un poids égal de sang et de lait. Les tissus fœtaux en voie de multiplication fixent des substances dissoutes dans son sang et l'en appauvrissent d'autant. Ce travail d'assimilation tend à diminuer la tension osmotique, parce qu'il confond plusieurs molécules en une seule et parce qu'il change des cristalloïdes (tel le glucose) en colloïde (glycogène) ». Or, la tension osmotique est proportionnelle au nombre des molécules dissoutes. « Le sang ainsi appauvri tend lors de son passage dans la villosité placentaire à se mettre en équilibre physicochimique avec le sang maternel. Les diverses substances passent plus ou moins vite d'un plasma à l'autre suivant leur poids moléculaire, leur tension osmotique et leurs affinités chimiques ».

D'ailleurs « il est bien difficile de se faire une opinion ferme sur ces deux théories » à cause de la difficulté de l'expérimentation et des observations. Vignes fait aussi remarquer qu'il est bien possible que la fonction placentaire n'ait pas toujours le même type et que les processus vitaux du placenta soient expliqués pour le mieux possible tantôt par l'une des deux théories, tantôt par l'autre.

Résumons les faits connus sur le passage des substances diffusibles à travers le placenta.

Tout d'abord l'oxygène et l'anhydride carbonique traversent cet organe : « le fœtus respire dans le sang maternel par son placenta comme le poisson dans l'eau par ses branchies » (Vésale). Le mécanisme de ce pas-

sage est fort simple, en se faisant par diffusion à travers le syncytium, le sang maternel plus riche en oxygène cède à ce gaz au sang fœtal et pour l'anhydride carbonique c'est l'inverse qui se produit. Tout se réduit à une différence de tension des deux gaz dans les deux sangs.

L'oxyde de carbone passe également de la mère au fœtus. (Nicloux).

Le chloroforme et l'éther passent rapidement et se fixent sur le foie fœtal en proportion plus grande que sur le foie maternel, la plus grande proportion de lécithines contenues dans le foie fœtal en est vraisemblablement la cause.

L'alcool éthylique passe rapidement. En 1897, Plottier avait constaté le passage dans le tissu fœtal, le placenta et le liquide amniotique. Puis en 1909, les belles expériences de Nicloux apportent la preuve du passage en masse de l'alcool : en une heure et demie il y a équilibre entre les deux sangs.

Il existe dans le sang et dans les tissus du fœtus les mêmes sels que dans l'organisme de la mère et dans des proportions comparables : tels sont les chlorures, phosphates, carbonates, de sodium, de calcium de magnésium, etc. Leur diffusion à travers le placenta est réglée par les besoins des cellules du fœtus en voie de multiplication et d'accroissement. On sait d'ailleurs que la quantité de cendres fournies par le fœtus humain est proportionnelle à son âge.

Les sucres passent par diffusion de la mère au fœtus de même que le chlorure de sodium et les autres sels. Le taux de la glycémie est assez voisin

chez la mère et le fœtus (Slémøns) et l'augmentation artificielle du taux de la glycémie chez la mère par injection d'une solution de sucre provoque une augmentation de la glycémie fœtale.

Les toxines microbiennes traversent également le placenta. Ce fait est démontré par l'expérimentation et l'observation anatomique et clinique. Après des maladies graves comme après des injections de toxines à la mère, on peut trouver chez le nouveau-né des lésions qui rappellent les lésions maternelles. Dans certains cas, après une maladie infectieuse de la mère, le fœtus est souvent immunisé. D'autre part, des substances toxiques n'atteignent nullement le fœtus. Ainsi l'extrait de sangsue, injecté à la mère, ne rend pas incoagulable le sang du nouveau-né (Wertheimer).

Divers composés organiques diffusibles passent également de la mère au fœtus : tels le benzoate de soude, l'acide salicylique, l'antipyrine, la phloridzine, l'aniline, le bleu de méthylène, l'alizarine, et plusieurs alcaloïdes et poisons organiques : morphine, atropine, quinine, curare, ergotine.

Sels minéraux étrangers à l'organisme.

Les sels étrangers à l'organisme maternel qui y ont été introduits dans un but expérimental ont pu être retrouvés dans les cendres du fœtus ou même, si l'administration a précédé de peu l'accouchement dans son urine.

De nombreux auteurs, entre autres Felhing, Porak, Plottier, ont étudié le passage de ces sels.

Les iodures de sodium et de potassium, le salicylate de soude, le ferrocyanure de potassium, le bromure de potassium, le chlorate de potassium, l'azotate de potassium ont été retrouvés dans l'urine du fœtus ou les cendres. « La condition de ces recherches est que la substance ait pu être administrée en dose assez forte pour qu'elle passe en quantité supérieure à la sensibilité du réactif employé ».

Mais étudions plus spécialement les sels des métaux lourds qui nous intéressent surtout.

FER. — Le fer médicamenteux semble passer très difficilement. Cunningham injectant en même temps à des chattes du ferrocyanure de potassium et du citrate de fer ammoniacal, qui diffusent de façon égale à travers d'autres membranes note que le ferrocyanure passe dans le fœtus alors que le citrate de fer ne passerait pas. Mademoiselle Nadine Lachowski qui a étudié au point de vue histologique le passage à travers le placenta de la femme et du cobaye femelle de quelques corps simples et, en particulier, du fer a vu les globules rouges se détruire dans le placenta maternel pour constituer ce qu'elle appelle l'embryotrophe hématique. Le fer mis en liberté passe à travers les parois vasculaires et elle a pu parfois le retrouver.

CUIVRE. — Le passage du cuivre a été démontré par les expériences de Clouet, de Philippeaux, de Porak qui employant des sels solubles ont mis en évidence la diffusion du métal dans le foie, le système nerveux et la peau.

PLOMB. — Son passage fut mis en évidence par Porak ; le foie, la rate, les centres nerveux, la peau sont les organes qui en fixent le plus. Les intestins, les reins, les muscles, les os, le cœur et le poumon n'en contiennent pas. Les petits naissent chétifs, succombent habituellement quelques jours après leur naissance, en présentant surtout des troubles paralytiques, ce qui est la preuve manifeste de la fixation du poison dans l'encéphale.

MERCURE. — L'étude de ce passage est très intéressante, le traitement mercuriel pendant la grossesse étant souvent indiqué chez la femme syphilitique. Il a été étudié par Robolski, Porak, Plottier, Muto, Strassman. De l'ensemble de ces expériences, il ressort que le mercure passe de la mère au fœtus dans les cas d'intoxication aiguë, le placenta fixe le métal d'une façon toute particulière et pour Porak le mercure se localiserait exclusivement dans cet organe. Strassman a retrouvé d'une façon constante le mercure chez le fœtus dans les cas d'intoxication aiguë par de fortes doses de sublimé, alors que dans les cas d'intoxication lente par de petites doses répétées, il lui a été impossible de le décèler. Il faut noter, en outre, que le mercure fait avorter le cobaye ou tue les petits dans l'utérus.

Robolski, à la suite des recherches faites chez les femmes syphilitiques soumises au traitement par l'onguent mercuriel, a pu retrouver le mercure une fois dans le méconium, une autre fois dans l'urine du nouveau-né et dans le sang du cordon. Cathe-

lineau et Stel ont retrouvé le métal non seulement dans le fœtus, mais encore dans le placenta et le liquide amniotique.

Quant aux faits connus jusqu'à présent sur le passage de l'arsenic, nous allons les rapporter un peu plus en détail, dans le chapitre suivant.

Passage de l'arsenic par la voie placentaire

Le passage de ce métalloïde à travers le placenta aurait été observé pour la première fois par Mareska et Lados (cités par Hyernaux dans le *Traité de l'art des accouchements*). Ces auteurs prétendent l'avoir retrouvé dans un fœtus après empoisonnement de la mère.

Mais les premières recherches sur l'arsenic employé à dose thérapeutique furent faites par Porak, en 1878 ; ses résultats étaient négatifs, mais il reconnaît plus tard que probablement ses réactifs étaient insuffisamment sensibles. En 1891, Arcangelis expérimente sur des chiens et des cobayes et observe que le passage de l'arsenic a lieu aussi bien dans les intoxications aiguës que dans les chroniques et semble plus facile dans les premières périodes de la gestation ; en général, celle-ci est interrompue par l'agent toxique, mais elle peut cependant suivre son cours normal.

En 1894, Porak renouvelle ses expériences sur des cobayes. « Dans trois cas où la mère avait absorbé de trois milligrammes à six centigrammes d'arséniate de soude en un temps qui a varié de quatre à sept jours, les examens chimiques du fœtus sont restés négatifs. Ce n'est que dans une observation où l'animal avait absorbé plus de 26 centigrammes en 39 jours

que le résultat a été positif ». « On peut donc conclure que le placenta se laisse difficilement traverser par l'arsenic et que la peau est chez le fœtus, l'organe électif de l'accumulation de la substance toxique alors que c'est le foie chez la mère ».

En 1897, Plottier injecte à une lapine pleine 0 gr. 20 d'arséniate de soude et retrouve de l'arsenic « en quantité appréciable » dans les fœtus.

En 1912, Bornstein et Burnaschew constatent le passage au fœtus du salvarsan et d'autres dérivés arsenicaux mais ils ne précisent en aucune façon sous quelle forme se fait ce passage et s'il peut avoir un intérêt thérapeutique.

En 1915, Meyer (cité par Vignes) signale que le salvarsan ne passe pas à travers le placenta sans d'ailleurs que ce fait négatif préjuge de l'action indirecte du médicament sur le nouveau-né.

En 1923, Underhill et Amatruda font d'intéressantes expériences que nous croyons devoir relater en détail.

Ces auteurs injectent du novarsénobenzène dans les veines de lapines et de chattes. L'animal est tué après avoir reçu le nombre voulu d'injections, injections toujours faites à 24 heures d'intervalle. Les tissus à examiner sont minéralisés par la méthode de Johnson et Chittenden (Quantitativ. Chimical Anal., t. II, p. 693) le dosage de l'arsenic est fait par la méthode de Gutzeit, modifiée par Sanger et Black (Proceeding. American Acad. of Hartz and Siens, 1907, t. 23, p. 8). Voici les résultats des dosages disposés en tableaux.

TABLEAU I.

Animal	Date de l'injection	Dose injectée en grammes	Date de la mort	Nombre d'heures après l'injection	Nombre de fœtus	Poids tota des fœtus
I ^{re} EXPÉRIENC						
Lapine 3.600 gr.	18 octob. 1923	0,15	19 octob.	19	8	160
II ^{re} EXPÉRIENC						
Lapine 2.300 gr.	13 avril 1923	0,15 0,15	4 fœtus nés dans la journée suivante.			
III ^{re} EXPÉRIENC						
Lapine 3.800 gr.	22 janvier 23 janvier	0,15	24 janvier	22	8	225
IV ^{re} EXPÉRIENC						
Lapine 3.000 gr.	13 avril 14 avril 15 avril 16 avril	0,15 0,15 0,15 0,15	5 fœtus morts-nés le 17.			
V ^{re} EXPÉRIENC						
Chatte 3.600 gr.	8 mars 9 mars	0,15 0,15	10 mars	27	4	336
VI ^{re} EXPÉRIENC						
Chatte 3.500 gr.	22 mars 23 mars	0,15 0,15	24 mars	22	3	330
VII ^{re} EXPÉRIENC						
Chatte 3.500 gr.	12 mars 13 mars 14 mars	0,15 0,15 0,15	15 mars		6	400
VIII ^{re} EXPÉRIENC						
Chatte 3.400 gr.	26 mars 27 mars 28 mars 29 mars	0,20 0,20 0,20 0,20	30 mars		4	400

TABLEAU I (suite).

	Poids de l'organe en grammes	Poids de la prise en grammes	Arsenic en mill. de millig. de la prise	Arsenic en millièm de millig. dans l'organe
Foie maternel .	80	20	300	1200
Rein maternel.	20	20	160	160
Placenta	60	20	140	420
1 fœtus	20	20	0	0
7 foies fœtaux.	15	15	0	0
2 fœtus.....	75	75	Traces	Traces
Foie maternel .	100	25	350	1400
Rein maternel.	22	22	350	350
Placenta	60	25	250	600
1 fœtus	30	30	Traces	Traces
7 foies fœtaux.	20	20	Faibles traces	Faibles traces
1 fœtus	30		Traces	Traces
Foie maternel .	90	30	175	525
Placenta	50	30	240	400
4 foies fœtaux.	30	30	Traces	Traces
1 fœtus	100			Faibles traces
2 foies fœtaux.	11			0
Foie maternel .	120	30	750	3000
Placenta	90	30	250	750
1 fœtus	65	65	Traces	Traces
5 foies fœtaux.	30	30	Faibles traces	Faibles traces
Foie maternel .	75	20	2000	7500
Placenta	70	20	200	700
1 fœtus	100	100	Perdu	Perdu
3 foies fœtaux.	17	17	Faibles traces	Faibles traces

La quantité d'arsenic trouvé dans les tissus fœtaux n'a jamais dépassé des traces, quel que soit le nombre d'injections reçues par l'animal. D'un autre côté, l'examen du foie maternel et du placenta montre que la quantité d'arsenic qu'il renferme augmente avec le nombre d'injections qu'a reçues l'animal. Les résultats montrent indubitablement que l'arsenic s'accumule dans le placenta et le foie maternel par opposition avec les tissus fœtaux.

TABLEAU II.

*Accumulation de l'arsenic dans les tissus
après un nombre variable d'injections.*

Nom de l'animal	Nombre d'injections	Arsenic retrouvé dans le placenta en millièm de milligr.	Arsenic retrouvé dans le foie maternel en millièm de milligr.	Arsenic retrouvé dans un fœtus	Arsenic retrouvé dans un foie fœtal
Lapine	1	420	1200	0	0
Lapine	1	non dosé	non dosé	très faibles traces	non dosé
Lapine	2	600	1400	traces	faibles traces
Lapine	4	non dosé	non dosé	faibles traces	
Chatte	2	400	525	non dosé	faibles traces
Chatte	2	non dosé	non dosé	faibles traces	0
Chatte	3	750	3000	traces	faibles traces
Chatte	4	700	7500	perdu	faibles traces

Voici maintenant les commentaires des expériences de Underhill et Amatruda et les conclusions qu'ils en ont tirées.

L'arsenic passe en petite quantité à travers le placenta après l'injection intraveineuse de novarsénobenzène. Il est impossible de savoir si le médicament existe à la même concentration dans le sang maternel et le sang fœtal, car ces liquides ne furent pas examinés. Raissis étudiant les propriétés colloïdales du salvarsan et des produits voisins observait que ces drogues étaient moins diffusibles que le chlorure de sodium à travers une membrane semi-perméable : l'arsénobenzène était vingt-cinq fois moins diffusible et le novarsénobenzène ne l'était guère plus. Aussi, puisque les colloïdes ne traversent pas le placenta, pouvait-on s'attendre à trouver l'arsenic en plus grande quantité dans le sang maternel que dans le sang fœtal, pourvu que le novarsénobenzène conservât son caractère colloïdal après l'injection intraveineuse. Le fait que l'arsenic n'est pas accumulé dans les tissus fœtaux est d'une grosse importance clinique, le médicament peut, en effet, être injecté aux doses ordinaires avant l'accouchement sans aucun danger pour le fœtus. La meilleure explication scientifique que l'on puisse fournir du traitement anténatal de la syphilis est basée sur deux faits importants.

1° L'arsenic peut agir en plus grande concentration sur les spirochètes dans le placenta où il s'accumule, au fur et à mesure que les injections se répètent.

2° L'arsenic agit plus directement sur les spirochètes dans le placenta en raison de la riche vascularisation de cet organe.

Les mêmes auteurs concluent :

1° L'arsenic se retrouve à l'état de traces dans le fœtus après injection intraveineuse de novarsénobenzène à la mère ;

2° La quantité d'arsenic retrouvé chez le fœtus n'augmente pas avec le nombre d'injections ;

3° L'arsenic s'accumule dans le foie de la mère et le placenta au fur et à mesure qu'augmente le nombre des injections ;

4° L'efficacité du traitement anténatal de la syphilis s'explique par la concentration plus forte du médicament dans le placenta et son action plus directe sur le spirochète.

Après ces travaux de Underhill et Amatruda, nous n'avons plus à signaler que les recherches de Vignes et de Thorat. En 1925, MM. Dejust et Vignes ont étudié la répartition de l'arsenic dans le placenta après injection de novarsénobenzène. Ils ont séparé autant que possible la caduque maternelle des villosités fœtales et ont trouvé dans trois cas la teneur suivante en arsenic exprimée en milligr. pour 100 gr. d'organes.

PARTIE FŒTALE	PARTIE MATERNELLE
0,15	0,02
0,03	0,001
0,01	traces.

Ils ont conclu dans les trois cas que :

1° La teneur en arsenic est plus élevée dans la partie surtout fœtale du placenta que dans la partie surtout maternelle ;

2° Le rapport entre la teneur des deux échantillons se trouve être, sinon exactement le même — du moins dans un ordre de grandeur approximativement comparable.

La même année, Thorat eut, dans ses recherches, l'occasion de sacrifier une chienne pleine après injection de Rhodarsan (0 gr. 02 par kilogramme) et de pratiquer le dosage de l'arsenic dans le fœtus et ses annexes. Voici ses résultats.

CHIENNE N° 7 (poids 8 kilogs).

6 fœtus } poids moyen 13 gr.
 } poids moyen du foie 2 gr. 25.
 } poids du placenta 19 gr.

Organes	Poids en gr.	Arsenic en mg. pour 100 gr. d'organe	Arsenic en mg. par organe	Pourcentage par rapport à l'arsenic injecté
Placenta	19	0,042	0,008	0,005 %
Fœtus entier. ..	13	0,007.6	0,001	0,000.6 %
Foie d'un fœtus.	2,25	0,001.1	0,000.002.5	0,000.016 %

Etude expérimentale

I. — TECHNIQUE.

Nous ne passerons pas en revue toutes les méthodes de minéralisation et de dosage d'arsenic qui ont été proposées et qui sont résumées par Mathieu dans sa thèse. Kohn Abrest a donné une méthode de minéralisation basée sur la calcination des matières organiques en présence de magnésie et de nitrate de magnésie. Thorat avait combiné cette méthode avec celle que MM. Leulier et Fouillouze avaient établie et qui est basée sur l'emploi du perhydrol et de l'acide azotique. C'est celle que nous avons adoptée après plusieurs essais satisfaisants.

*Procédé de destruction des matières organiques
par liquéfaction à l'aide de l'acide azotique et
du perhydrol et destruction ignée en présence
de nitrate de magnésie et magnésie.*

a) La prise d'essai de 5 gr. d'organes est mise dans un flacon d'Erlenmeyer avec 5 cc. d'acide nitrique ; on y fait tomber goutte à goutte et en agitant 5 cc. de

perhydrol (eau oxygénée à 100 volumes). On laisse en contact pendant 24 ou 48 heures.

b) Au bout de ce temps la substance organique est à peu près complètement liquéfiée. On porte l'ébullition sur une plaque d'amiante pour éviter les projections et on concentre jusqu'à réduction à 4 ou 5 cc. que l'on place dans un creuset de 40 cc. avec 10 cc. d'eau de lavage. Le creuset est porté à l'étuve à 110° et laissé jusqu'à dessication (2 heures environ).

c) On ajoute au résidu, en délayant très soigneusement 10 cc. de solution de nitrate de magnésie à 20 % et 1 gr. de magnésie. On brise dans le creuset l'extrémité de la tige de verre effilée qui a servi au délayage et on replace à l'étuve jusqu'à dessication (2 heures environ) sans dépasser la dessication pour éviter les pertes.

d) On munit le creuset d'un couvercle plat à large rebord et on le porte au four à moufle au rouge franc. On attend que la substance soit devenue parfaitement blanche et que le dégagement de vapeurs rutilantes ait cessé (10 à 15 minutes). On obtient l'arsenic à l'état de pyroarséniate de magnésie.

Il n'y a plus qu'à dissoudre le résidu dans l'acide chlorhydrique ou sulfurique suivant la technique de dosage utilisée.

Méthode de dosage de l'arsenic.

Nous avons employé pour nos recherches l'ancienne méthode connue sous le nom de « méthode de

Gutzeit » qui est devenue entre les mains de Sanger et Black, puis de Cribier un excellent procédé ; elle a été adoptée officiellement par la pharmacopée américaine et la pharmacopée anglaise avec une modification de détail à laquelle Cribier a dit n'avoir trouvé aucun avantage appréciable (remplacement du chlorure mercurique par le bromure mercurique). Finalement Delépine et Léonardon ont remplacé l'appareil de Cribier, déjà fort pratique, par un appareil du même genre, mais tout en verre qui facilite les manœuvres. La méthode est basée sur le principe suivant :

a) production d' AsH^3 comme dans l'appareil de Marsh ;

b) action de cet AsH^3 sur du papier imprégné de chlorure mercurique, ce qui provoque l'apparition d'une coloration jaune, orange, ou brune, suivant la quantité croissante d'arsenic.

A quoi est due cette teinte ? Quelle est la nature des composés qui prennent naissance dans la réaction ? La question n'est pas encore tranchée ; certains auteurs : Partheil et Amort, pensent qu'ils se formerait

As (Hg Cl)^3 en proportions variables ;

AsH (Hg Cl)^2

$\text{AsH}^2 \text{ (Hg Cl)}$

pour d'autres, au contraire (Cribier) il se formerait un composé unique « dont l'accumulation croissante à la surface donnerait à la tache une coloration de plus en plus foncée ».

Les nombreux détails du mode opératoire restaient à préciser ; ils ont fait l'objet des recherches de tous

les chimistes qui se sont occupés de la question : forme de l'appareil à AsH^3 , mode de fixation du papier au chlorure mercurique, qualité du papier à employer. Les points les plus essentiels et les plus délicats à fixer pour que la méthode fût régulière et pratique, permettant des dosages rigoureux furent :

a) le fait que l'on avait des bandes non comparables suivant que l'on dosait des arsénates ou des arsénites, As H^3 se dégageant plus lentement des arsénates que des arsénites : on avait alors avec les arsénites des bandes beaucoup plus pâles et plus allongées à cause de la rapidité du dégagement. La pharmacopée américaine voulait parer à cet inconvénient par un traitement préalable à l'anhydride sulfureux réduisant les arsénates en arsénites, opération longue pour être effective et peu pratique ;

b) la coloration des taches obtenues était très instable, essentiellement labile sous l'action de la lumière, de la chaleur et de l'humidité, d'où l'impossibilité de conserver les bandes et surtout impossibilité de conserver une série de bandes étalons. Là encore les auteurs anglais et américains avaient essayé plusieurs réactifs modificateurs et fixateurs sans en rencontrer de nettement bons ;

c) les composés d'oxydation inférieure du soufre et du phosphore peuvent donner dans l'appareil producteur d' AsH^3 des hydrogènes phosphoré et sulfuré qui agissent sur la bande de papier au bichlorure de mercure, à peu près dans les mêmes conditions. Cet inconvénient est augmenté encore par les chances beaucoup plus grandes qu'il y a de voir se

produire de l'hydrogène phosphoré et surtout de l'hydrogène sulfuré, si on utilise au préalable une action réductrice comme celle de l'anydride sulfureux proposé plus haut.

En 1921, Cribier a résolu de façon fort élégante et particulièrement heureuse ces trois difficultés.

Tout d'abord, au lieu de réduire les arséniates en arsénites, il oxyde les arsénites en arséniates par un réactif de choix : le permanganate de potasse. Remarquons en passant que la réaction sera d'autant plus simple pour nous que, ayant fait des destructions de matières organiques par des moyens produisant une très forte oxydation, nous aurons presque d'emblée des arséniates, et nous éviterons ainsi un retour systématique chaque fois à l'état d'arsénite.

D'autre part, comme l'a fait remarquer Cribier, cette oxydation supprime de façon totale la cause d'erreur due à PH^3 et H^2S , parce que alors les composés oxygénés inférieurs du soufre et du phosphore ont été transformés en sulfates et en phosphates, non réductibles à froid par l'hydrogène naissant.

Donc voici déjà deux buts atteints par une seule technique opératoire. Quant à la stabilisation et à la fixation de la bande colorée, Cribier l'a trouvée dans une immersion dans une solution d'iodure de potassium ; la teinte change, passe au brun et est alors extrêmement stable. Cribier a essayé d'identifier la nature des réactions chimiques qui se passent dans cette transformation. Il est certain que cette fixation et ce changement de teinte, produits par l'iodure de potassium — qui agit comme le fait un véritable

« virage fixage » en photographie sont dus à la destruction par l'iodure de potassium de l'excès de bichlorure de mercure qui imprégnait la bande. Cribier a bien montré que c'était cet excès de Hg Cl^2 qui réagissant sur la teinte noirâtre de la partie impressionnée par As H^3 la faisait disparaître.

En 1924, Léonardon a appliqué la méthode de Cribier pour des dosages d'arsenic dans les eaux minérales ; il a simplement remplacé l'appareil de Cribier par un appareil tout en verre. Thorat, en 1925, a utilisé la méthode de Cribier, modifiée par Léonardon, pour ses recherches sur la fixation et l'élimination de l'Acétylarsan. Les essais préalables qu'il avait faits lui avaient permis de conclure que cette méthode, bien que n'ayant pas l'avantage de celle de Marsh d'isoler l'arsenic en nature sous une forme parfaitement définie est néanmoins une méthode très sûre ; elle est d'autre part très pratique, la conservation des bandes témoins se faisant aussi bien que celle des anneaux de la méthode de Marsh, très sensible — du dixième au dixmillième de milligr. — et enfin très sûre.

Nous avons employé au Laboratoire de Pharmacodynamie des Usines du Rhône, en collaboration avec M. le Professeur agrégé Sarvonat la technique de Thorat avec la seule différence que nos tubes à dégagement avaient la disposition horizontale et la forme recourbée de l'appareil de Sanger et Black. Nous renvoyons pour tous les détails à la thèse de Thorat.

II. — RECHERCHES PERSONNELLES.

Toutes nos expériences ont été faites sur des lapins dont la grossesse remontait à une date connue à deux jours près. Les animaux recevaient le médicament en injection intramusculaire ou intraveineuse et étaient tués 16 heures après l'injection. Ce n'est que dans le cas de l'Acétylarsan que l'expérience a été poursuivie plus longtemps. Toutes les injections correspondaient à 0,05 d'arsenic par kilog d'animal.

Nous avons consigné dans les tableaux (III et IV) les résultats de nos expériences.

TABLEAU III.

PRODUIT INJECTÉ	RHODARSAN intravein. 1	RHODARSAN intravein. 2	RHODARSAN intravein. 3	RHODARSAN intramusc. 4
Dose par kg.	0 gr. 200	0 gr. 200	0 gr. 200	0 gr. 200
Poids de l'animal	4 kg. 500	4 kg. 500	2 kg. 800	3 k. 500
Age de la grossesse	22 jours	24 jours	24 jours	15 jours
Nombre d'heures après l'injection.	16 heures	16 heures	16 heures	16 heures
FOETUS				
Nombre	8	6	2	11
Poids moyen	11 gr. 2	32 gr. 2	33 gr.	1 gr. 3
Prise	3	1	1	10
As en mmgr. %	0,090	0,050	0,250	0,100
As dans un fœtus	0,010	0,016	0,082	0,001
FOIE				
Poids moyen	1 gr. 55	1 gr. 91	3 gr. 80	non recueilli
Prise	4	5	1	
As en mmgr. %	0,025	Perdu	1,050	
As dans un foie	0,0003		0,039	
PLACENTA				
Poids moyen	6 gr. 2	4 gr. 6	9 gr.	2 gr. 1
Prise	4	6	1	10
As en mmgr. %	0,040	0,035	0,860	0,250
As dans un placenta	0,002	0,001	0,077	0,005

TABLEAU III (suite).

RHODARSAN intramusc.	SULFARSÉNOL intravein.	SULFARSÉNOL intravein.	SULFARSÉNOL intramusc.	SULFARSÉNOL intramusc.	TRYPARSAMIDE intravein.	TRYPARSAMIDE intravein.
5	6	7	8	9	10	11
0 gr. 20 3 kg. 200 25 jours 16 heures	0 gr. 1934 3 kg. 400 25 jours 16 heures	0 gr. 1934 2 kg. 750 22 jours 16 heures	0 gr. 1934 3 kg. 250 24 jours 15 heures	0 gr. 1934 2 kg. 900 24 jours 15 heures	0 gr. 164 3 kg. 200 20 jours 16 heures	0 gr. 164 3 kg. 800 20 jours 16 heures
7 0 gr. 20 0,060 0,024	4 44 gr. 1 0,067 0,023	9 24 gr. 1 0,270 0,064	13 45 gr. 50 1 0,430 0,195	7 24 gr. 1 0,181 0,043	4 14 gr. 2 1 0,035 0,004	9 37 gr. 3 0,094 0,034
0 gr. 34 500 0,011	8 gr. 3 0,080 0,006	2 gr. 33 3 0,850 0,019	2 gr. 25 4 0,522 0,011	2 gr. 40 5 0,250 0,006	1 gr. 85 3 0,060 0,001	0 gr. 75 6 0,644 0,004
0 gr. 76 620 0,02331	5 gr. 25 4 5 mg (sic) 0,2625	2 gr. 70 3 3,370 0,090	3 gr. 4 2,11 0,063	4 gr. 80 5 1,66 0,079	4 gr. 90 4 0 (?)	3 gr. 75 4 0,200 0,007

TABLEAU IV.

PRODUIT INJECTÉ	ACÉTYLARSAN intramusc.	ACÉTYLARSAN intramusc.	ACÉTYLARSAN intravein.
	12	13	14
Dose par kg.	0 gr. 20	0 gr. 20	0 gr. 20
Poids de l'animal	3 kg. 700	2 kg. 800	2 kg. 700
Age de la grossesse	24 jours	21 jours	22 jours
Nombre d'heures après l'injection.	16 heures	16 heures	16 heures
<i>FOETUS</i>			
Nombre	10	6	9
Poids moyen	19 gr. 90	23 gr.	10 gr.
Prise	1	1	2
As en mmgr. %	0,050	0,152	0,382
As dans un fœtus	0,009	0,034	0,038
<i>FOIE</i>			
Poids moyen	3 gr. 20	1 gr. 75	1 gr.
Prise	4	4	5
As en mmgr. %	0,035	0,105	0,920
As dans un foie	0,001	0,001	0,009
<i>PLACENTA</i>			
Poids moyen	6 gr. 44	4 gr. 60	2 gr.
Prise	5	5	6
As en mmgr. %	0,010	0,130	0,454
As dans un placenta	0,0006	0,005	0,009

TABLEAU IV (suite).

Acétylarsan intravein.	Acétylarsan intravein.	Acétylarsan intravein.	Acétylarsan intravein.	Acétylarsan intravein.	Acétylarsan intravein.
15	16	17	18	19	20
0 gr. 20 3 kg. 200 25 jours 48 heures	0 gr. 20 3 kg. 200 25 jours 48 heures	0 gr. 20 3 kg. 150 21 jours 72 heures	0 gr. 20 3 kg. 050 25 jours 84 heures	0 gr. 20 2 kg. 950 24 jours 84 heures	0 gr. 20 2 kg. 700 22 jours 84 heures
4 39 gr. 50 1 0,200 0,079	8 37 gr. 1 0,230 0,085	7 14 gr. 1 0,450 0,063	2 36 gr. 1 0,260 0,093	11 26 gr. 1 0,260 0,067	7 19 gr. 50 2 0,220 0,042
3 gr. 3 0,900 0,027	1 gr. 90 5 1 gr. 0,019	1 gr. 37 4 0,700 0,009	2 gr. 25 2 1,540 0,034	1 gr. 50 2 1 gr. 0,015	1 gr. 17 6 0,810 0,009
4 gr. 12 4 0,300 0,012	3 gr. 80 5 0,460 0,017	3 gr. 33 3 0,450 0,014		3 gr. 3 0,610 0,018	2 gr. 50 5 0,680 0,017

Nous avons cherché à rendre ces résultats plus intelligibles, en les résumant de la façon suivante : Dans chaque groupe d'expériences d'un même type, nous avons additionné, le poids d'une part, la teneur en arsenic d'autre part, d'un fœtus ou d'un de ses annexes, provenant de chaque lapine et nous avons calculé la quantité d'arsenic contenue dans 100 gr. d'un « organe moyen » ou d'un « fœtus moyen » ; pour faciliter la lecture, les chiffres sont exprimés *en millièmes de milligrammes*.

	Fœtus	Foie	Placenta
1 Rhodarsan intravei. 16 h. .. {	142	753	441
2 Rhodarsan intravei. 16 h. .. {			
3 Rhodarsan intravei. 16 h. .. {			
4 Rhodarsan intramusc. 16 h. {	61	500	485
5 Rhodarsan intramusc. 16 h. {			
6 Sulfarsénol intravei. 16 h. .. {	129	259	4.320
7 Sulfarsénol intravei. 16 h. .. {			
8 Sulfarsénol intramusc. 15 h. {	344	381	1.833
9 Sulfarsénol intramusc. 16 h. {			
10 Tryparsamide intravei. 16 h. {	77	228	200
11 Tryparsamide intravei. 16 h. {			
12 Acétylarsan intramusc. 16 h. {	104	59	59
13 Acétylarsan intramusc. 16 h. {			
14 Acétylarsan intravei. 16 h. {	382	920	455
15 Acétylarsan intravei. 48 h. {	215	938	376
16 Acétylarsan intravei. 48 h. {			
17 Acétylarsan intravei. 72 h. {	450	700	450
18 Acétylarsan intravei. 84 h. {	250	1.201	641
19 Acétylarsan intravei. 84 h. {			
20 Acétylarsan intravei. 84 h. {			

Commentaires.

L'examen de ces tableaux montre de nombreuses variations dans le passage de l'arsenic chez le fœtus suivant la nature du composé arsénical injecté : Rhodarsan, Sulfarsénol, Tryparsamide et Acétylarsan.

Dans l'ensemble, nos conclusions sont assez différentes de celles de Underhill et Amatruda, en ce sens que nous avons toujours constaté le passage de l'arsenic de la mère au fœtus et cela dans de fortes proportions.

D'une façon générale la teneur du fœtus en arsenic après injection d'Acétylarsan est nettement supérieure à celle que l'on obtient avec les autres produits. Ce fait peut être expliqué par la plus grande diffusibilité à travers le placenta de ce composé arsénical de nature cristalloïde.

Nous constatons, après bien d'autres auteurs, l'affinité élective de l'arsenic pour le foie et nous le voyons s'accumuler dans cet organe au fur et à mesure que l'on s'éloigne du moment de l'injection.

Si nous établissons un parallèle entre nos chiffres et ceux trouvés par Thorval, nous voyons la teneur en arsenic du fœtus et de ses annexes atteindre un maximum entre la 72^e et la 84^e heure, c'est-à-dire au moment même où l'organisme de la mère s'appauvrit en arsenic.

D'autre part, si nous envisageons le placenta, il est

une chose frappante : avec des médicaments comme le sulfarsénol et le novarsénobenzène, on constate une disproportion extrême entre la teneur en arsenic du fœtus et celle du placenta et cela au profit de ce dernier. Ce sont des médicaments qui traversent mal ou ne traversent pas le filtre placentaire ; nous faisons la même constatation pour la tryparsamide.

Avec l'Acétylarsan, au contraire, les chiffres trouvés dans le fœtus sont beaucoup plus voisins de ceux du placenta, en particulier, après l'injection intramusculaire, et le fœtus est plus riche en arsenic que le placenta. Ce médicament absolument cristalloïde et extrêmement diffusible a traversé sans aucune difficulté la membrane placentaire et s'est même accumulé dans les organes fœtaux.

Conclusions

1° Les arsenicaux, employés comme antisypilitiques, passent de la mère au fœtus d'une façon régulière mais différente suivant la nature du composé arsenical injecté ;

2° L'Acétylarsan, de nature cristalloïde, se révèle beaucoup plus diffusible que les autres arsenicaux de nature colloïde. Il traverse plus facilement le placenta et va se localiser surtout dans le foie du fœtus ;

3° L'accumulation de l'arsenic est progressive : elle atteint son maximum vers la 72° heure chez le fœtus et vers la 84° heure dans le foie, au moment même où la teneur en arsenic diminue chez la mère ;

4° Ces faits mettent en évidence la plus grande diffusibilité de l'Acétylarsan et l'avantage que l'on peut en tirer dans le traitement anténatal de la syphilis.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
G. BARRAL.

Vu :

LE DOYEN,

Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 12 Octobre 1926.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

Jean LÉPINE.

Bibliographie

- ARTHUS. — *La Physiologie*, Paris, 1920.
- ARCANGELIS. — *Ann. di. obstet. et gynecol.*, 1901.
- BORNSTEIN. — *Deutsche Med. Wochensch.*, 1912, S. 112.
- BURNASCHEW. — *Deutsche Med. Wochensch.*, 1912, N° 29.
- BUSQUET. — La fonction sexuelle.
- BOUCHE. — Du traitement de la syphilis par l'Acétylarsan.
Thèse médecine, Lyon, 1923.
- CHAPUT. — Les arsenicaux employés dans le traitement des affections spirillaires. *Archives de Médecine et Pharmacie militaires*. Octobre 1923.
- CRIBIER. — Sur la recherche de l'arsenic disséminé dans les médicaments chimiques. Thèse Pharmacie, Paris, 1921.
- CUNINGAM. — *Americ. Journ. of Physiol.*, octobre 1920, p. 439.
- DEJUST et VIGNES. — Répartition de l'arsenic dans le placenta après injection de novarsénobenzol. *Soc. Biol.*, 1925, t. II, p. 314.
- FOURNEAU. — Conférence à la Faculté de Pharmacie de Paris.
Bulletin Soc. Chim., janvier 1925.
- FOURNEAU. — De l'acide arsénieux à l'arsénobenzol. *Biol. Méd.*, septembre 1924.
- FOURNEAU. — Préparation des médicaments organiques.
Baillière et fils, Paris.
- GAUTIER (A). — Localisation de l'arsenic normal dans quelques organes des animaux et des plantes, ses origines.
Journ. de Pharmacie et de Chimie, 1903, p. 66.

- GOUGEROT. — Etat actuel de l'arsénothérapie. *Journal médical français*, mars 1923.
- GUGGISBERG. — *Korrespondanz Blatt für Schweize aerzte*, 18 mai 1918, p. 625.
- GUTZEIT. — Action de l'hydrogène arsénié sur un papier au nitrate d'argent. *Pharm. Zeit.*, 1879, p. 263.
- KUBY. — Appareil pour la recherche de l'arsenic par la méthode de Gutzeit. *Pharm. Journal*, 1901, 12-80.
- KOHN-ABREST. — *Chimie Toxicologique*, Ogier et Kohn-Abrest, t. I, p. 528.
- LACHOWSKY (Nadine). — Recherches histochimiques sur le passage de quelques corps simples à travers le placenta. Thèse médecine, Paris, 1923.
- LÉONARDON. — Dosage de l'As dans les eaux minérales. Thèse Pharmacie, Paris, 1924.
- LEULIER. — Leçon inaugurale du cours de pharmacie à la Fac. de Med. et Pharm. de Lyon, 7 mai 1926. (*Lyon Pharmaceutique*, juin 1926).
- LEULIER et FOUILLOUZE. — Dosage de l'arsenic et du soufre dans deux médicaments (Novarsénobenzol et Stovarsol). *Bull. des Sc. Pharmacol.*, mars 1925, p. 129.
- MAGNIN. — *Journal et Pharm. et Chimie*, 1^{er} avril 1925, p. 533.
- MAHOUX. — Le traitement de la syphilis par l'Acétylarsan. Thèse médec., Toulouse, 1923.
- MATHIEU. — Recherches sur la fixation au niveau des tissus et sur l'élimination urinaire et fécale de l'arsenic cacodylique et benzolique. Thèse médec., Nancy, 1923.
- MAYENÇON et BERGERET. — Recherche quantitative de l'arsenic dans les substances organiques et inorganiques. *C. R.*, 1874, 79, p. 118.
- MORAT et DOYON. — Passage des sels minéraux de la mère au fœtus. *Physiologie*, t. V, p. 587.
- MOREL (A.) et MOURIQUAND. — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan. *Bull. et Mém. Soc. Méd., Hôp.*, Paris, 6 mars 1914.
- MOREL (A), MOURIQUAND et POLICARD. — Recherches expéri-

mentales sur le tropisme du salvarsan à doses toxiques et thérapeutiques. *Associa. française pour l'avancement des sciences*, 3 août 1912.

NICLOUX. — *Obstétrique*. Année 1909, p. 840.

PARTHEIL et AMORT. — Action de l'hydrogène arsénié sur le bichlorure de mercure. *Archiv. der Pharm.*, 1899, 237, 121.

PLOTTIER. — Recherches sur le passage de quelques substances médicamenteuses de la mère au fœtus. *Th. méd.*, Genève, 1897.

PORAK. — *Journal de Thérapeutique*, 1877, vol. IV, p. 688.

PORAK. — De l'absorption de quelques médicaments par le placenta et leur élimination par l'urine des enfants nouveaux-nés. Paris 1878.

PORAK. — *Archiv. de médecine expérimenta.*, 1894, t. VI, p. 193.

SANGER. — Papier au sublimé. *American. Chim. Journ.*, 1891, t. XIII, p. 431.

Zeitsch. f. anal Chem., 1899, t. 38, p. 137 et 377.

SANGER AND BLACK. — Dosage de l'arsenic par la méthode de Gutzeit. *Moniteur scientifique*, 1909, p. 112.

THORAL. — Recherches sur la fixation et l'élimination de l'Acétylarsan. Thèse Pharmacie, Lyon, 1925.

UNDERHILL et AMATRUDA. — Passage de l'arsenic de la mère au fœtus. *Journ. of the americ. med. Associa.*, 15 décembre 1923, p. 2009.

VIGNES. — *Physiologie obstétricale*. Masson, Paris, 1923.

WERTHERMER. — Art. Fœtus. *Dict. Physiologie*, Ch. Richet.

Table des Matières

	Pages
AVANT-PROPOS.	7
INTRODUCTION.	9
I. — Etude chimique des dérivés aromatiques de l'arsenic	19
II. — Passage des médicaments par la voie pla- centaire	31
III. — Passage de l'arsenic par la voie placentaire.	42
IV. — Etude Expérimentale	51
1° <i>Technique</i>	51
2° <i>Recherches personnelles</i>	57
CONCLUSIONS.	65
BIBLIOGRAPHIE	67

— IMPRIMERIE —
CHARPIN & REYNE
— VALENCE —

